


1 / 1 DWPI - ©Thomson Derwent - image

- AN - 1992-136751 [17]  
 XA - C1992-063513  
 TI - Phthalide derivs. useful as pharmaceuticals - having prostaglandin F2alpha inhibiting action  
 DC - B02  
 PA - (TSUR ) TSUMURA & CO  
 NP - 1  
 NC - 1  
 PN -  JP04077480 A 19920311 DW1992-17 25p \*  
 AP: 1990JP-0189436 19900719  
 PR - 1990JP-0189436 19900719  
 IC - A61K-031/34 A61K-035/78 C07D-307/88  
 AB - JP4077480 A  
 Phthalide derivs. of formula (I) are new, where R1, R2, R3 = methoxy, OH or H. Also claimed are phthalide derivs. of formula (II) where R4 and R5 = methoxyl or OH; and phthalide derivs. of formula (III), where R6 and R7 = methoxyl or OH.  
 USE - Novel phthalide derivs. (I), (II) and (III) have excellent prostaglandin F2a-inhibiting action and are useful as pharmaceuticals or intermediates for the prodn. of pharmaceuticals.  
 In an example of their prepn., 3-(1-Hydroxybutyl)-6,7-dimethoxy phthalide (10.0g) was put into a 500ml eggplant-type flask equipped with reflux cooler. The flask was purged with Ar, anhydrous benzene (30ml) and anhydrous pyridine (7.6ml) were added to the flask to dissolve, methane sulphonylchloride (5.8ml) was then added to the mixt. and the mixt. was heated and refluxed for an hr.. The reaction liquor was poured into ice water. The mixt. was extracted with ether (200ml) twice and the ether layer was washed with 5% HCl and a NaCl satd. aq. soln. once; then dried (over anhydrous MgSO4). Solvent was distilled off under reduced pressure to give 3-(1-methanesulphonyl-oxybutyl) -6,7-dimethoxyphthalide as a yellow oily substance which was dissolved in anhydrous benzene (100ml). DBU (8.4ml) was added and resultant mixt. was heated and refluxed for an hr.. The reaction liquor was poured into ice-cooled 2% HCl (200ml) and extracted with ether twice (200ml x 2). The ether layer was washed with H2O and NaCl satd. aq. soln. once, then dried over anhydrous MgSO4. The solvent was distilled off under reduced pressure to give a yellow oily substance which was sepd. and purified by flash column chromatography. A colourless amorphous substance (3.75g, 40% yield) was obtd. from the first eluate and a colourless oily substance (2.1g, 22% yield) was obtd. from the second eluate (2500-3900ml). Those substances were determined to be (2)-3-butyldiene-6,7-dimethoxyphthalide and (E)-3-butyldiene-6,7-dimethoxy phthalide. .D  
 MC - CPI: B06-A02 B12-G01  
 UP - 1992-17


Search statement 4

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

1 / 1 FAMPAT - ©QUESTEL-ORBIT - image

FAN - 20042770450360

PN -  JP4077480 A 19920311 [JP04077480]  
STG: Doc. Laid open to publ. Inspec.  
AP : 1990JP-0189436 19900719

TI - PHTHALIDE DERIVATIVE

PA - TSUMURA & CO

PA0 - (A) TSUMURA & CO

IN - OGAWA YOSHIMITSU; HOSAKA KUNIO; KUBOTA KIYOSHI; CHIN MASAO

PR - 1990JP-0189436 19900719

IC - A61K-031/34 A61K-035/78 C07D-307/88

AB - (JP04077480)

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I(R(sub 1) to R3 are methoxyl, OH or H).

EXAMPLE: (Z)-3-Butylidene-6,7-dimethoxyphthalide.

USE: A prostaglandin F(sub 2.alpha.) inhibitor.

PREPARATION: Commercially available 2,3-dimethoxybenzoic acid, etc., are chloromethylated, etc., to provide a compound expressed by formula II (R (sub 8) is methoxymethoxyl, methoxyl or H), which is then converted into the objective compound expressed by formula I. Compounds expressed by formula III (R(sub 4) and R(sub 5) are methoxyl or OH) and formula IV (R (sub 5) and R(sub 6) are methoxyl or OH) are cited as the phthalide derivative obtained by the aforementioned method.

COPYRIGHT: (C)1992, JPO & Japio

UP - 2000-08

01020 11/11 1992 01/11

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-77480

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 307/88  
A 61 K 31/34

35/78

識別記号

AAC  
AAS  
AEL  
ACB N

庁内整理番号

7729-4C  
7252-4C  
7252-4C  
7252-4C  
7180-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)3月11日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全25頁)

⑭ 発明の名称 フタリド誘導体

⑰ 特 願 平2-189436

⑱ 出 願 平2(1990)7月19日

⑲ 発 明 者 小 川 義 光 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内  
⑲ 発 明 者 穂 坂 邦 男 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内  
⑲ 発 明 者 久 保 田 深 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内  
⑲ 発 明 者 陳 政 雄 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツムラ内  
⑲ 出 願 人 株 式 会 社 ツ ム ラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

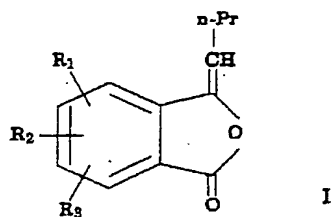
明 細 書

1. 発明の名称

フタリド誘導体

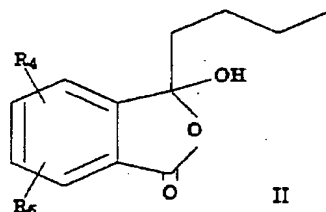
2. 特許請求の範囲

(1) 下記式 I



(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、メトキシ基、水酸基または水素原子を示す。)  
で表されるフタリド誘導体。

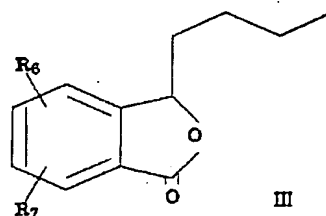
(2) 下記式 II



(式中R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、メトキシ基または水酸基を示す。)

で表されるフタリド誘導体。

(3) 下記式 III



(式中R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、メトキシ基または水酸基を示す。)

で表されるフタリド誘導体。

## 3. 発明の詳細な説明

## [産業上の利用分野]

本発明は、医薬品として有用な新規なフタリド誘導体に関するものである。

## [従来の技術および課題]

セリ科の植物センキュウ(*Cnidium officinale* MAKINO)の根茎である川芎(*Cnidii Rhizoma*)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である当帰芍薬散、温経湯、温清飲、葛根湯加川芎辛夷等に配剤されている漢薬である。

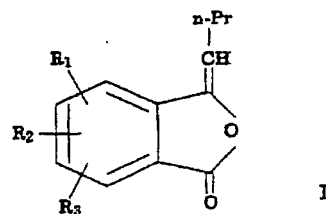
又、この川芎には、種々のフタリドが含まれているが、それら川芎由来のフタリドには、不安定なものが多いため、より安定で、医薬品として有用なフタリドの合成が望まれていた。

## [課題を解決するための手段]

本発明者等は、川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに注目し、鋭意研究を重ねた結果、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  阻害作用を有するフタリド

誘導体の合成に成功し、本発明を完成するに至った。

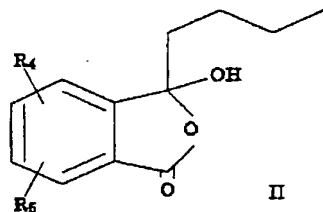
すなわち本発明は、下記式 I



(式中  $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、メトキシル基、水酸基または水素原子を示す。)

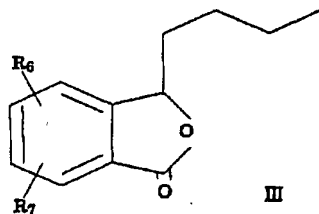
で表されるフタリド誘導体、

## 下記式 II



(式中  $R_4$  および  $R_5$  は、メトキシル基または水酸基を示す。)

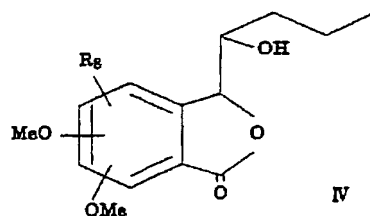
で表されるフタリド誘導体および下記式 III



(式中  $R_6$  および  $R_7$  は、メトキシル基または水酸基を示す。)

で表されるフタリド誘導体である。

上記式 I、II および III の化合物の原料となる下記式 IV



(式中  $R_8$  は、メトキシメトキシル基、メトキシル基または水素原子を示す。)

で表される化合物は、市販の 2,3-ジメトキシ安息香酸、2,5-ジメトキシ安息香酸、3,4-ジメトキシ安息香酸等の安息香酸類をクロルメチル化すること、市販の 3,5-ジメトキシ安息香酸等の安息香酸類をオキサゾリン体に変換した後、オルト-リチエーションし、ホルムアルデヒド類と反応させた後、オキサゾリンを加水分解すること、市販の 3,5-ジメトキシベンジルアルコール等のベンジルアルコール類をリチエーションした後、二酸化炭素と反応させることにより得られるそれぞれのフ

タリドを、塩基およびLewis酸存在下、*n*-ブチルアルデヒドとカップリングさせることにより得ることができる。

クロルメチル化には、ホルムアルデヒド類の存在下、塩酸、硫酸等の鉱酸が用いられ、反応温度としては、室温から70℃程度に加熱することが好ましい。

オキサゾリン体とアルコール類のリチエーションに使用する塩基の具体例としては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類や*n*-ヘキサン等の炭化水素類が挙げられ、反応温度としては、-45℃から溶媒の沸点程度が適当であるが、必要に応じてキレート剤としてテトラメチルエチレンジアミンを加えることが好ましい。

ホルムアルデヒド類としては、バラホルムアルデヒド、ジメトキシメタン等が挙げられる。

#### 具体例1-①

遠流冷却器を付した300mlナス型フラスコに2,3-ジメトキシ安息香酸10.0g、85%塩酸100mlおよびジメトキシメタン5.4mlを入れ、攪拌下、外温(70~80℃)で8時間加熱した。この反応液を室温に戻し、クロロホルム抽出2回(200ml×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液100mlおよび飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、セライト濾過、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、6,7-ジメトキシフタリド3.46gを白色粉状晶として得た。

#### 6,7-ジメトキシフタリド

融 点: 103~104℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3012, 2948, 2840, 1752, 1596, 1498, 1458,  
1372, 1312, 1268, 1224, 1164, 1108, 1054,  
1034, 1008, 960, 880, 814, 788, 708

オキサゾリンの加水分解は、好ましくは前の反応に用いたホルムアルデヒド等を除去してから、酸を加えて加水分解するのが良い。酸の具体例としては、塩酸、硫酸等の鉱酸が挙げられ、使用する溶媒としては、水またはアルコール類またはその混合溶媒が適当である。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点まで加熱して反応させるのが好ましい。

カップリングに用いられる塩基としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド等のリチウム化剤や水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等のナトリウム化剤が挙げられ、Lewis酸としては、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化スズ等が挙げられる。溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類が挙げられ、反応温度としては、-45℃から室温程度が適当である。

式IVの化合物は、具体的には以下のようにして得ることができる。

#### $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

3.92(3H, s), 4.11(3H, s), 5.20(2H, s),  
7.08(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
7.24(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

#### マススペクトル EI-MS $m/z$ (%)

194( $\text{M}^+$ , 95), 176(65), 165(100,  $\text{M}-\text{CHO}$ ),  
147(72), 135(15), 122(32), 107(16), 90(17),  
77(32)

#### 具体例1-②

セブタムラバーを付した500ml二頸フラスコにジイソプロピルアミン7.2mlを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン90mlを加え溶解させた後、-10℃で1.6M *n*-ブチルリチウム36mlを加え、-10℃で30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40℃で具体例1-①で得た6,7-ジメトキシフタリド10.0gのテトラヒドロフラン150ml懸濁液を約5分間で加え、-40℃で1時間攪拌した後、-40℃で塩化亜鉛(細かく砕いた後、攪拌、減圧下、加熱し

て乾燥する) 8.42g のテトラヒドロフラン 80ml 溶液を加え、-40℃で30分間攪拌した。さらにこの反応液に-40℃でn-ブチルアルデヒド 6.8ml のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を加え、-40℃で1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷冷した5%塩酸 200ml にあけ、エーテル抽出2回(300ml × 2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フラクション=80ml)で分離精製し、溶出分画(960~1600ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒドロキシブチル)-6,7-ジメトキシフタリド 10.67g (収率77.8%)を無色油状物として得た。

3-(1-ヒドロキシブチル)-6,7-ジメトキシフタリド  
赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

3464(OH), 2956, 2872, 1758(C=O), 1598,

ゼン 30ml を入れ、氷冷下、塩化チオニル 39.5ml を加え、室温で30分攪拌した後、1時間加熱還流した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルおよびベンゼンを常圧で留去した後、残渣を減圧留去(157~158℃/16mmHg)し、ベンゾイルクロリド体を無色油状物(31.7g, 収率87.3%)として得た。次に滴下ロートを付した500ml ナス型フラスコに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 28.1g を入れ、無水塩化メチレン 120ml に溶解させた後、氷冷下、先のベンゾイルクロリド体 31.7g の無水塩化メチレン 50ml 溶液を30分間で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応液に水 100ml を加えた後、クロロホルム抽出2回(250ml × 2)、クロロホルム層を1規定塩酸で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧留去、アミド体を無色油状物として得た。このアミド体に氷冷下、塩化チオニル 34ml を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に無水エーテル 500ml を加え、結晶化させ、その上澄み液だけ除去した後、20%水酸化ナトリウムで塩基性とし、クロロホルム抽出2回(200ml × 2)、クロ

1502, 1462, 1424, 1272, 1120, 1036

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.94 and 0.97(3H, t, J=6.8Hz and t, J=6.8Hz),

1.30~1.80(4H, m),

1.30~1.80(1H, br, D<sub>2</sub>O exchange),

3.80~4.00(1H, m), 3.91(3H, s),

4.10 and 4.11(3H, s and s),

5.20 and 5.26(1H, d, J=0.9Hz and

d, J=4.9Hz),

7.10~7.30(2H, m)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

266(M<sup>+</sup>, 6), 194(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO),

179(62, 194-CH<sub>3</sub>), 166(6, 194-CO), 150(5),

122(6), 107(4), 77(7)

#### 具体例2-①

塩化カルシウム管を付した500ml ナス型フラスコに3,5-ジメトキシ安息香酸 33.0g および無水ベン

ゾール層を水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリンを無色針状晶 29.9g (収率70.3%)として得た。

2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリン

融点: 63~65℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

2964, 2936, 2896, 1646, 1600, 1476, 1460,

1422, 1358, 1314, 1264, 1204, 1154, 1066,

1038, 978, 922, 860, 826, 786, 724, 668, 622,

544, 444

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

(δ ppm in CDCl<sub>3</sub>):

1.38(3H, s), 3.82(6H, s), 4.11(2H, s),

6.56(1H, dd, J=2.4, 2.4Hz),

7.09(2H, d, J=2.4Hz)



マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%) :

235( $M^+$ , 41), 220(100,  $M-CH_3$ ), 205(22),  
192(45), 164(49)

#### 具体例 2-②

セブタムラバーを付した300ml二頸フラスコに  
具体例 2-①で得た2-(3,5-ジメトキシフェニル)-4,4-  
ジメチルオキサゾリン11.0gを入れアルゴン置換  
し、無水テトラヒドロフラン90mlを加え溶解させ  
た後、-50℃で1.6M *n*-ブチルリチウム35mlを約5  
分間で加え、-50℃で2時間攪拌した。さらにこの  
反応液に、-50℃でバラホルムアルデヒド4.2gを  
加えた後、-50℃で1時間攪拌し、室温で終夜攪拌  
した。この反応液を氷水にあげ、エーテル抽出2  
回(200ml×2)、エーテル層を水で1回洗浄、乾燥  
(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油  
状物を得た。次いでこの油状物に2規定塩酸360ml  
を加え、外温(100℃)で30分間加熱攪拌した。冷却  
後、この反応液をエーテル抽出2回(300ml×2)、  
エーテル層を5%水酸化ナトリウムおよび水でそ

#### 具体例 2-③

セブタムラバーを付した100ml二頸フラスコに  
ジイソプロピルアミン0.65mlを入れ、アルゴン置  
換し、無水テトラヒドロフラン8mlを加え溶解さ  
せた後、-10℃で1.6M *n*-ブチルリチウム3.2mlを  
加え、-10℃で30分間攪拌した。さらにこの反応  
液に-40℃で具体例 2-②で得た4,6-ジメトキシフタ  
リド900mgのテトラヒドロフラン14ml懸濁液を約  
5分間で加え、-40℃で1時間攪拌した後、-40℃で  
塩化亜鉛(細かく砕いた後、攪拌、減圧下、加熱  
して乾燥する)760mgのテトラヒドロフラン7ml溶  
液を加え、-40℃で30分間攪拌した。さらにこの  
反応液に-40℃で*n*-ブチルアルデヒド0.6mlのテト  
ラヒドロフラン1ml溶液を加え、-40℃で1時間攪  
拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を  
氷冷した5%塩酸100mlにあげ、エーテル抽出2回  
(100ml×2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗  
浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去  
し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラム  
クロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッ

れぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を  
減圧留去し、黄色固体を得た。これを酢酸エチル  
-*n*-ヘキサンから再結晶し、4,6-ジメトキシフタリ  
ドを無色針状晶1.9gとして得た。

4,6-ジメトキシフタリド

融 点: 174~175℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  :

3088, 3004, 2948, 2840, 1754, 1616, 1504,  
1454, 1338, 1244, 1160, 1110, 1038, 996, 944,  
846, 772, 506

$^1H$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ ):

3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 5.21(2H, s),  
6.68(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 6.93(1H, d,  $J=2.0$ Hz)

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%) :

194( $M^+$ , 56), 165(100,  $M-CHO$ ),  
137(28,  $165-CH_2O$ ), 122(17), 107(12),  
92(5), 77(19)

シュ、 $\phi 4.5 \times 20$ 、約160g; 溶出液、酢酸エチル *m*-  
ヘキサン=1:1、圧力  $0.2 kg/cm^2$ 、1フラクシヨ  
ン=100ml) で分離精製し、溶出分画(400~500ml)  
から、上記式IVで表される3-(1-ヒドロキシブチ  
ル)-4,6-ジメトキシフタリド720mgを無色油状物と  
して得た。

3-(1-ヒドロキシブチル)-4,6-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  :

3464(OH), 2960, 2872, 1758( $C=O$ ), 1628,  
1504, 1458, 1434, 1332, 1228, 1204, 1156,  
1122, 1040, 976, 936, 846, 774

$^1H$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $CDCl_3$ ):

0.87 and 0.97(3H, t,  $J=7.0$ Hz and t,  
 $J=7.0$ Hz), 1.10~1.70(4H, m),  
2.47(1H, br,  $D_2O$  exchang.),  
3.80~4.20(1H, m),  
3.86 and 3.87(3H, s and s), 3.89(3H, s),  
5.43 and 5.50(1H, d,  $J=1.7$ Hz and d,

$J=4.6\text{Hz}$ ,

6.70 and 6.94(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$  and d, 2.0Hz)

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

266( $M^+$ , 2), 194(100,  $M-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ),

179(5,  $194-\text{CH}_3$ ), 165(13), 149(19), 135(4),

121(5), 77(5)

#### 具体例3-①

セブタムラバーを付した500ml二頸フラスコに3,5-ジメトキシベンジルアルコール(粉末状にしたもの)20.0gを入れアルゴン置換し、無水 $n$ -ヘキサン250mlを加え、懸濁させた後、氷冷下、1.6M  $n$ -ブチルリチウム156mlを約5分間で加え、氷冷下2.5時間激しく攪拌した。この反応液を $n$ -ヘキサンで表面を覆った大過剰のドライアイスの中にあけ、室温になるまで放置した。この反応液に水250mlを加え、エーテル洗浄3回(100ml $\times$ 3、原料を除去)、水層に氷冷下5%塩酸200mlを加え、酸性にして10分間攪拌した後、クロロホルム抽出2回(300ml $\times$ 2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリ

#### 具体例3-②

セブタムラバーを付した500ml二頸フラスコにジイソプロピルアミン4.7mlを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン50mlを加え溶解させた後、 $-10^\circ\text{C}$ で1.6M  $n$ -ブチルリチウム23mlを加え、 $-10^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。さらにこの反応液に $-40^\circ\text{C}$ で具体例3-①で得た5,7-ジメトキシフタリド6.5gのテトラヒドロフラン130ml懸濁液を約5分間で加え、 $-40^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、 $-40^\circ\text{C}$ で塩化亜鉛(細かく砕いた後、攪拌、減圧下、加熱して乾燥する)5.5gのテトラヒドロフラン50ml溶液を加え、 $-40^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。さらにこの反応液に $-40^\circ\text{C}$ で $n$ -ブチルアルデヒド4.4mlのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、 $-40^\circ\text{C}$ で10分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷冷した5%塩酸150mlにあけ、エーテル抽出2回(300ml $\times$ 2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラム

#### 特開平 4-77480 (6)

ウム100mlおよび水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エチルから再結晶し、5,7-ジメトキシフタリド7.2g(収率31.1%)を無色鱗片状品として得た。

#### 5,7-ジメトキシフタリド

融 点:  $153\sim 156^\circ\text{C}$

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3108, 3012, 2976, 2944, 2840, 1748, 1606,  
1498, 1470, 1454, 1426, 1344, 1224, 1198,  
1160, 1092, 1050, 1030, 1006, 838, 778, 686,  
556, 450

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

8.89(3H, s), 8.96(3H, s), 5.17(2H, s),  
6.43(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.48(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

194( $M^+$ , 63), 176(54), 165(40,  $M-\text{CHO}$ ),  
148(100), 135(29), 120(14), 107(12),  
92(8), 77(16)

クロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッ

シュ、 $\phi 6.5\times 20$ 、約300g; 溶出液、

酢酸エチル $n$ -ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、17  
ラクション=100ml)で分離精製し、溶出分画  
(2400~5000ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒ  
ドロキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリド7.39g(収  
率82.9%)を無色油状物として得た。

#### 3-(1-ヒドロキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3464(OH), 1758(C=O)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

0.93 and 0.97(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$  and t,  
 $J=6.8\text{Hz}$ ),  
1.20~1.75(4H, m),  
1.90~2.00(1H, br,  $\text{D}_2\text{O}$  exchang.),  
3.0~4.00(1H, m), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s),  
5.17 and 5.24(1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$  and d,  
 $J=5.1\text{Hz}$ ), 6.45(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ),

6.52 and 6.58(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$  and d,  $J=1.7\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

266( $M^+$ , 3), 194(100,  $M-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ),  
179(7,  $194-\text{CH}_3$ ), 166(11,  $194-\text{CO}$ ), 148(14),  
120(5), 107(4), 77(7)

#### 具体例4-①

還流冷却器を付した1000mlナス型フラスコに  
2,5-ジメトキシ安息香酸40.0g、85%塩酸400mlお  
よびジメトキシメタン29mlを入れ、攪拌下、外温  
(70~80℃)で3時間加熱した。この反応液を室温に  
戻し、クロロホルム抽出2回(200ml×2)、クロロ  
ホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液300mlおよ  
び飽和食塩水でそれぞれ1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸  
マグネシウム)、セライト濾過、減圧留去し、白  
色固体を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンか  
ら再結晶し、4,7-ジメトキシフタリド9.07g(収率  
21.3%)を無色針状晶として得た。

せた後、-10℃で1.6M n-ブチルリチウム32mlを加  
え、-10℃で30分間攪拌した。さらにこの反応液  
に-40℃で、具体例4-①で得た4,7-ジメトキシフ  
タリド9.0gのテトラヒドロフラン150ml懸濁液を約5  
分間で加え、-40℃で1時間攪拌した後、-40℃で塩  
化亜鉛(細かく砕いた後、攪拌、減圧下、加熱し  
て乾燥する)7.6gのテトラヒドロフラン70ml溶液  
を加え、-40℃で30分間攪拌した。さらにこの反  
応液に-40℃でn-ブチルアルデヒド6.2mlのテトラ  
ヒドロフラン15ml溶液を加え、-40℃で1時間攪拌  
した後、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷  
冷した5%塩酸200mlにあげ、エーテル抽出2回  
(300ml×2)、エーテル層を飽和食塩水で1回洗  
浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去  
し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラム  
クロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッ  
シュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、  
酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1  
フラクション=100ml)で分離精製し、溶出分画  
(1900~3500ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒ

#### 4,7-ジメトキシフタリド

融点: 174~175℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3088, 3012, 2964, 2936, 2840, 1758, 1608,  
1504, 1456, 1440, 1366, 1316, 1270, 1232,  
1194, 1068, 1030, 1014, 824, 782, 738, 716,  
694, 580, 470

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

3.86(3H, s), 3.94(3H, s), 5.18(2H, s),  
6.86(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

194( $M^+$ , 100), 176(27), 165(68,  $M-\text{CHO}$ ),  
148(91), 135(17), 120(19), 107(23), 93(14),  
77(21)

#### 具体例4-②

セブタムラバーを付した500ml二頸フラスコに  
ジイソプロピルアミン6.5mlを入れ、アルゴン置  
換し、無水テトラヒドロフラン80mlを加え溶解さ

ドロキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリド8.98g(収  
率72.8%)を無色油状物として得た。

#### 3-(1-ヒドロキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3504, 3444(OH), 2956, 2868, 2844,  
1754(C=O), 1608, 1504, 1444, 1272, 1234,  
1082, 1046, 994, 824, 730, 712, 490

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.86 and 0.96(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$  and t,  
 $J=7.0\text{Hz}$ ),  
1.10~1.60(4H, m),  
2.50~2.60(1H, br, D<sub>2</sub>O exchang.),  
3.80~4.20(1H, m), 3.88(3H, s),  
3.94 and 3.95(3H, s and s),  
5.41 and 5.49(1H, d,  $J=1.5$  and d,  
 $J=4.6\text{Hz}$ ),  
6.88 and 6.90(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$  and d,  
8.8Hz), 7.08 and 7.10(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$  and d,

$J=8.8\text{Hz}$

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

266( $M^+$ , 5), 194(100,  $M-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ),  
179(39,  $194-\text{CH}_3$ ), 165(8), 163(8), 149(7),  
135(3), 120(4), 77(5)

#### 具体例5-①

還流冷却器を付した200mlナス型フラスコに  
3,4-ジメトキシ安息香酸5.0g、35%塩酸50ml、濃  
硫酸0.5mlおよびジメトキシメタン2.9mlを入れ、  
搅拌下、外温(90~100℃)で7時間加熱した。この  
反応液を室温に戻し、クロロホルム抽出2回  
(150ml×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウ  
ム水溶液100mlおよび飽和食塩水でそれぞれ1回ず  
つ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、セライト濾  
過、減圧留去し、白色固体を得た。これを酢酸エ  
チル-n-ヘキサンから再結晶し、5,6-ジメトキシフ  
タリド1.36g(収率25.4%)を無色鱗片状晶として得  
た。

反応液に-40℃で、具体例5-①で得た5,6-ジメトキシ  
フタリド6.0gのテトラヒドロフラン130ml懸濁液  
を約5分間で加え、-40℃で1時間搅拌した後、  
-40℃で塩化亜鉛(細かく砕いた後、搅拌、減圧  
下、加熱して乾燥する)5.1gのテトラヒドロフラ  
ン50ml溶液を加え、-40℃で30分間搅拌した。さ  
らにこの反応液に-40℃でn-ブチルアルデヒド  
4.1mlのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え、  
-40℃で1時間搅拌した後、室温で2時間搅拌し  
た。この反応液を氷冷した5%塩酸150mlにあげ、  
エーテル抽出2回(300ml×2)、エーテル層を飽和  
食塩水で1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒  
を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッ  
シュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、  
230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g;溶出液、  
酢酸エチルn-ヘキサン=1:1、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フ  
ラクション=100ml)で分離精製し、溶出分画  
(1900~6000ml)から、上記式IVで表される3-(1-ヒ  
ドロキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリド5.74g  
(収率69.7%)を無色油状物として得た。

#### 5,6-ジメトキシフタリド

融点: 163~164℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

3088, 3012, 2980, 2936, 2836, 1754, 1604,  
1504, 1454, 1348, 1296, 1226, 1124, 1044, 996,  
862, 832, 764, 674, 596, 548, 456

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

3.95(3H, s), 3.98(3H, s), 5.23(2H, s),  
6.91(1H, s), 7.31(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

194( $M^+$ , 61), 165(100,  $M-\text{CHO}$ ), 137(11),  
122(7), 107(5), 95(9), 77(12)

#### 具体例5-②

セブタムラバーを付した500ml二頸フラスコに  
ジイソプロピルアミン4.4mlを入れ、アルゴン置  
換し、無水テトラヒドロフラン50mlを加え溶解  
させた後、-10℃で1.6M n-ブチルリチウム22ml  
を加え、-10℃で30分間搅拌した。さらにこの反

#### 3-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

3464(OH), 2956, 2932, 2872, 2840,  
1724(C=O), 1600, 1502, 1476, 1330, 1286,  
1226, 1140, 1048, 1000, 864, 854, 774, 638, 538

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.95 and 0.97(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$  and t,  
 $J=6.8\text{Hz}$ ),  
1.20~1.70(4H, m),  
1.90~2.10(1H, br, D<sub>2</sub>O exchang.),  
3.80~4.00(1H, m), 3.96(3H, s), 4.02(3H, s),  
4.48 and 4.54(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$  and d,  
 $J=3.7\text{Hz}$ ),  
6.97 and 7.04(1H, s and s), 7.30(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

266( $M^+$ , 4), 194(100,  $M-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ),  
179(8,  $194-\text{CH}_3$ ), 166(18,  $194-\text{CO}$ ), 151(7),  
135(2), 120(2), 77(6)

## 具体例6-①

シリリング酸(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸) 28.88g に35%塩酸570ml およびジメトキシメタン14.2mlを加え、1.5時間加熱撹拌した。この反応液を室温にもどして、クロロホルムで抽出(500ml×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、4,6-ジメトキシ-5-ヒドロキシフタリド16.97gを得た。

さらにこれを無水アセトン290mlに溶解させた後、炭酸カリウム80.56gおよびメチルクロロメチルエーテル22.1mlを加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物から減圧除去してアセトンを除いた後、水を加え過剰の炭酸カリウムを溶解させて不溶物を濾取した。これをベンゼンから再結晶して、白色微針状晶の4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド12.10g(収率33%)を得た。

4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\text{cm}^{-1}$  :

加え、-10℃で10分間撹拌した後、0℃で1時間撹拌し、塩化亜鉛(細かく砕いた後、撹拌、減圧下、加熱して乾燥する)6.7gの無水テトラヒドロフラン100ml溶液を加え、30分間撹拌した。次いで-40℃に冷却し、n-ブチルアルデヒド5.2mlの無水テトラヒドロフラン20ml溶液を加え、30分間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。この反応混合物を氷冷した2%塩酸200mlにあげ、ジエチルエーテル抽出2回(400ml×2)、ジエチルエーテル層を水、飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧除去し、茶色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×20、約300g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フラクション=80ml)で分離精製し、溶出分画(1360~2720ml)から、上記式IVで表される4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド4.98g(収率39%)を無色油状物として得た。

2952, 2840, 1758, 1616, 1482, 1446, 1432, 1408, 1374, 1344, 1254, 1210, 1138, 1120, 1100, 1042, 1012, 928, 856, 760

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

3.61(3H, s), 9.62(3H, s), 3.98(3H, s), 5.20(2H, s), 5.32(2H, s), 7.16(1H, s),

マススペクトル EI-MS m/z(%):

254(3, M<sup>+</sup>), 224(2), 209(1), 195(1), 181(2), 178(1), 147(1), 93(1), 45(100)

## 具体例6-②

セブタムラバーを付した500ml三頸フラスコにジイソプロピルアミン5.5mlを入れ、アルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン70mlを加え溶解させた後、-10℃で撹拌しながら1.6M n-ブチルリチウム27mlを2~3分で加え、-10℃で30分間撹拌した。さらにこの反応液に-10℃で具体例6-①で得た4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド10.0gのテトラヒドロフラン120ml懸濁液を約10分間で

4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル  $\text{cm}^{-1}$  :

3476(OH), 2956, 1764(C=O), 1616, 1480, 1426, 1344, 1160, 1112, 1086, 1020, 942, 854, 766

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.88 and 0.97(3H, t, J=6.8Hz), 1.25~1.65(4H, m), 1.84 and 2.77(1H, d, D<sub>2</sub>O exchang.), 3.60(3H, s, O-C-O-CH<sub>3</sub>), 3.91, 3.92, 3.98 and 3.99(6H, s, -OCH<sub>3</sub>×2), 3.80~4.05(1H, m), 5.20, 5.23, 5.29 and 5.32(2H, d, J=6.0Hz, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 5.46 and 5.49(1H, d, J=1.7 and 4.9Hz), 7.17 and 7.18(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

326(1, M<sup>+</sup>), 308(1, M-H<sub>2</sub>O), 279(4, 308-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 264(9, 279-CH<sub>3</sub>).

254(25, M,  $-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 235(2),  
224(4), 222(4), 209(30, 254- $\text{CH}_3\text{OCH}_2$ ),  
192(4), 167(9), 149(18), 118(3),  
45(100,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$ )

## 具体例 7-①

3,4-ジメトキシ安息香酸 30.0g に氷冷下で塩化チオニル 58.8g を加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを常圧で留去した後、減圧蒸留し、緑白色粉状品の 3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド 30.2g を得た(収率 91%)。

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 22.3g をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 50ml を加えて溶解させ、この溶液に撹拌氷冷下、3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド 25.1g の無水塩化メチレン溶液 150ml を滴下し、さらに室温で 2 時間撹拌した。この反応混合物に水 50ml を加えた後、クロロホルムで抽出(350ml  $\times$  2)、クロロホルム層を 5% 水酸化ナトリウム水溶液 50ml、5% 塩酸 50ml および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を

 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)(δ ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

1.38(6H, s), 3.91(3H, s), 3.93(3H, s),  
4.08(2H, s), 6.86(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
7.46(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  
7.53(1H, dd,  $J=8.3, 2.0\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%)

235( $\text{M}^+$ , 35), 220(100), 205(7), 192(25),  
164(24), 148(5)

この 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 29.98g をアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン 270ml を加えて溶解させた後、 $-45^\circ\text{C}$  に冷却し撹拌下 1.6M n-ブチルリチウム 95.6ml を加え、 $-45^\circ\text{C}$  で 2 時間撹拌した。この反応液に  $-45^\circ\text{C}$  でパラホルムアルデヒド 11.48g を加え、 $-45^\circ\text{C}$  で 1 時間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。この反応混合物に水を加え、エーテルで抽出(300ml  $\times$  2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得

減圧留去し、無色アワ状物質を得た。この N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミドに塩化チオニルを加え、室温で 2 時間撹拌した。この反応混合物にエーテル 200ml を加え、結晶化させて 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリンの塩酸塩を白色結晶として濾取した。この白色結晶を水 100ml に溶解させた後、20% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、エーテルで抽出(250ml  $\times$  2)、炭酸カリウムおよび硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し黄色油状物質を得た。これを蒸留して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 24.4g (収率 83%) を無色粘稠性物質として得た。

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2960, 2925, 2895, 2836, 1646, 1604, 1586,  
1514, 1464, 1422, 1358, 1310, 1272, 1260,  
1232, 1172, 1140, 1078, 1026, 974, 764, 714

た。これに 3 規定塩酸水溶液 1.21ml を加え、3 時間加熱還流した。この反応混合物を室温で終夜放置し、析出した針状晶を濾取して、4,5-ジメトキシフタリド 19.14g (収率 77%) を得た。

## 4,5-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2992, 2964, 2944, 2836, 1752, 1616, 1498,  
1462, 1432, 1368, 1322, 1276, 1226, 1086,  
1024, 996, 944, 894, 832, 774, 742, 656, 562

## プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):

3.95(3H, s), 3.96(3H, s), 5.32(2H, s),  
7.08(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%)

194( $\text{M}^+$ , 94), 179(5), 165(100), 151(18),  
137(11), 123(11), 108(5), 92(5), 77(13),  
63(7)

## 具体例7-②

ジイソプロピルアミン7.2mlを無水テトラヒドロフラン90mlに溶解させた後、-10℃に冷却し、攪拌下1.6M n-ブチルリチウム35.4mlを加え、30分間攪拌した。さらにこの溶液を-70℃に冷却し、攪拌下、具体例7-①で得た4,5-ジメトキシフタリド10.0gの無水テトラヒドロフラン溶液200mlを加えて30分間攪拌した後、-40℃に温度を上げて塩化亜鉛8.42gの無水テトラヒドロフラン溶液100mlを加え、1時間攪拌した。次いで-40℃でn-ブチルアルデヒド6.8mlの無水テトラヒドロフラン溶液30mlを加え、30分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を氷5%塩酸水溶液にあげ、ジエチルエーテルで抽出(300ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230~400メッシュ、150g;径 6.5cm,長さ 10cm;溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1, 0.2kg/cm<sup>2</sup>)に付し、150mlずつ分取して8~14番目のフラクション

266(9, M<sup>+</sup>), 248(3), 219(4), 194(100),  
179(37), 166(24), 151(20), 136(12),  
122(14), 107(16), 77(26)

次に上記式IVで表される化合物を原料として、上記式I、IIおよびIIIで表される化合物を得る方法を示す。

上記式IVで表される化合物をメシル化した後、アミン類を作用させることにより、メシル基を脱離すること、さらに必要に応じて、そのまままたは接触還元した後、水または有機溶媒中、酸を反応させて脱メチル化することにより得ることが出来る。

メシル化の試薬としては、メタンスルホンクロリド-ピリジン、メタンスルホンクロリド-トリエチルアミン等が挙げられ、有機溶媒の具体例としては、無水テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。反応は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱して行うのが好ましい。

を合併し、上記式IVで表される4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド13.24g(収率97%)を黄色固体として得た。

4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド  
赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3488, 3004, 2952, 2932, 2860, 2844, 1746,  
1614, 1502, 1456, 1444, 1402, 1358, 1284,  
1226, 1108, 1078, 1022, 974, 958, 878, 838,  
744, 644

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.88, 0.96(3H, t, J=6.8Hz),  
1.20~1.70(4H, m), 1.92,  
2.79(1H, d, J=6.8, 10.0Hz, D<sub>2</sub>O添加で消失),  
3.95, 3.96, 3.98, 3.98(6H, s), 5.50,  
5.53(1H, d, J=2.2, 4.9Hz), 7.09,  
7.10(1H, d, J=8.3Hz), 7.64,  
7.65(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

脱メチル化に使用する有機溶媒の具体例としては、無水塩化メチレン、クロロホルム、エタノール等が挙げられ、酸の具体例としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三臭化アルミニウム、三塩化アルミニウム、三フッ化アルミニウム等のルイス酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸または塩酸およびトリフルオロ酢酸等が挙げられる。反応温度としては、0℃から使用する溶媒の沸点程度が適当である。

接触還元に使用する触媒としては、5~10%パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられ、使用する溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等の有機溶媒が挙げられる。反応圧力は、1~10気圧程度が適当であり、反応温度は、室温が適当である。

アミン類の具体例としては、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)等が挙げられ、用いる溶媒としては、ベンゼン等の有機溶媒が挙げら

れ、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱し  
て行うのが好ましい。

次に本発明の実施例を示す。

#### 実施例1

還流冷却器を付した500mlナス型フラスコに具  
体例1-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-6,7-ジメト  
キシフタリド10.0gを入れアルゴン置換し、無水  
ベンゼン30mlおよび無水ピリジン7.6mlを加え溶  
解させた後、メタンスルホンクロリド5.8mlを  
加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水に  
あけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層  
を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、  
乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-  
(1-メタンスルホンオキシブチル)-6,7-ジメトキ  
シフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油  
状物を無水ベンゼン100mlに溶解させ、DBU  
8.4mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を  
氷冷した2%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回  
(200ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水で  
それぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒

0.98(3H, t, J=7.3Hz),  
1.53(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.41(2H, d-t, J=7.8, 7.6Hz),  
3.92(3H, s), 4.13(3H, s),  
5.46(1H, t, J=7.8Hz),  
7.22(1H, d, J=8.5Hz),  
7.28(1H, d, J=8.5Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M<sup>+</sup>, 28), 219(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
206(12, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>),  
191(25, 219-CO), 177(9), 163(10), 148(7),  
135(12), 105(11), 91(7), 77(11)

(E)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2960, 2872, 1778(C=O), 1686, 1594, 1504,  
1462, 1440, 1346, 1274, 1078, 1058, 1030,  
936, 886, 820, 740, 672

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>)

を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッ  
シユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、  
230~400メッシュ、 $\phi$ 7.5×20、約450g; 溶出液、  
クロロホルム、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フラクショ  
ン=100ml)で分離精製し、第一溶出分画  
(1100~2400ml)から無色アモルファス3.75g(収率  
40%)を得、第二溶出分画(2500~3900ml)から無色  
油状物2.1g(収率22%)を得た。これらは下記に示  
す理化学的性質を有することから、それぞれ上記  
式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシ  
フタリドおよび(E)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシ  
フタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2956, 2872, 2840, 1778(C=O), 1688, 1594,  
1502, 1464, 1438, 1346, 1274, 1078, 1030,  
1016, 982, 878, 818, 796, 766, 730, 672

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>)

1.02(3H, t, J=7.3Hz),  
1.60(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.46(2H, d-t, J=8.2, 7.6Hz),  
3.94(3H, s), 4.12(3H, s),  
5.70(1H, t, J=8.2Hz),  
7.25(1H, d, J=8.3Hz),  
7.46(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M<sup>+</sup>, 28), 219(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
206(13, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>),  
191(25, 219-CO), 177(8), 163(11), 148(7),  
135(12), 105(11), 91(6), 77(10)

#### 実施例2

還流冷却器を付した200mlナス型フラスコに具  
体例2-③で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-4,6-ジメト  
キシフタリド720mgを入れアルゴン置換し、無水  
ベンゼン2mlおよび無水ピリジン0.55mlを加え溶  
解させた後、メタンスルホンクロリド0.42mlを  
加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水に



あけ、エーテル抽出2回(100ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-4,6-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン9mlに溶解させ、DBU 0.6mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにあけ、エーテル抽出2回(100ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、φ6.5×30、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フラクション=200ml)で分離精製し、第一溶出分画(1000~1800ml)から白色固体460mg(収率68%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状品を得た。また、第二溶出分画(2000~3000ml)から白色固体130mg(収率19%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M<sup>+</sup>, 26), 219(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
206(1, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>),  
191(30, 219-CO), 177(1), 163(9), 148(7),  
135(7), 106(7), 91(5), 77(7)

(E)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリド

融点: 97~98°C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2956, 2868, 2840, 1754(C=O), 1622, 1590,  
1502, 1468, 1456, 1342, 1318, 1230, 1210,  
1158, 1040, 996, 936, 842, 780, 734, 714,  
634, 494

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>)

0.97(3H, t, J=7.3Hz),  
1.52(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.67(2H, d-t, J=8.5, 7.6Hz),  
3.89(3H, s), 3.92(3H, s),  
5.79(1H, t, J=8.5Hz),

結晶し、無色鱗片状品を得た。これら無色針状品および無色鱗片状品は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式 I で表される(Z)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-4,6-ジメトキシフタリド

融点: 129~131°C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2948, 2868, 1772(C=O), 1686, 1604, 1504,  
1464, 1434, 1324, 1240, 1152, 1052, 1032,  
1018, 982, 922, 846, 778, 738, 636

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>)

0.98(3H, t, J=7.3Hz),  
1.54(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.42(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz), 3.87(3H, s),  
3.94(3H, s), 5.79(1H, t, J=7.9Hz),  
6.69(1H, d, J=2.0Hz), 6.91(1H, d, J=2.0Hz)

6.70(1H, d, J=2.0Hz),

6.94(1H, d, J=2.0Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M<sup>+</sup>, 29), 219(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
206(1, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 191(31, 219-CO),  
176(4), 163(10), 148(7), 135(7),  
106(8), 91(5), 77(7)

### 実施例3

還流冷却器を付した300mlナス型フラスコに具体例3-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリド7.3gを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン22mlおよび無水ピリジン5.5mlを加え溶解させた後、メタンスルホニルクロリド4.2mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-5,7-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物

を無水ベンゼン 90ml に溶解させ、DBU 6.2ml を加え、1 時間加熱還流した。この反応液を氷冷した 2% 塩酸 200ml にあけ、エーテル抽出 2 回 (200ml  $\times$  2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ 1 回洗浄、乾燥 (硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これを半分ずつフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、230~400 メッシュ、 $\phi$  6.5  $\times$  30、約 450g; 溶出液、クロロホルム、圧力 0.2 kg/cm<sup>2</sup>、1 フラクション = 200ml) で分離精製し、第一溶出分画 (1600~3200ml) から白色固体 3.70g (収率 54%) を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。また第二溶出分画 (4000~4200ml) から白色固体 2.08g (収率 31%) を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。これら無色プリズム晶および無色針状晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式 I で表される (Z)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリドおよび

191(48, 219-CO), 177(8), 163(19),  
161(25), 148(12), 133(15), 105(8), 91(10),  
77(13)

(E)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリド

融点: 79~81°C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2960, 2932, 2872, 1762(C=O), 1670, 1598,  
1494, 1476, 1455, 1434, 1376, 1352, 1306,  
1224, 1202, 1164, 1056, 996, 934, 886, 836,  
818, 696, 550

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>)

1.03(3H, t, J=7.3Hz),  
1.62(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.48(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),  
3.93(3H, s), 3.97(3H, s),  
5.79(1H, t, J=7.9Hz),  
6.48(1H, d, J=1.7Hz),  
6.80(1H, d, J=1.7Hz)

(E)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリド

融点: 96~98°C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2952, 2872, 2840, 1768(C=O), 1688, 1598,  
1494, 1466, 1432, 1342, 1208, 1160, 1046,  
1022, 988, 926, 832, 788, 690, 588, 512

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>)

0.98(3H, t, J=7.3Hz),  
1.53(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.42(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),  
3.91(3H, s), 3.95(3H, s),  
5.56(1H, t, J=7.9Hz),  
6.42(1H, d, J=1.7Hz), 6.62(1H, d, J=1.7Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M<sup>+</sup>, 16), 219(93, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
206(100, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>),

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(M<sup>+</sup>, 14), 219(96, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
206(100, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>),  
191(50, 219-CO), 176(5), 163(20),  
161(24), 148(11), 135(11), 106(17), 91(10),  
77(12)

実施例 4

還流冷却器を付した 300ml ナス型フラスコに、具体例 4-②で得た 3-(1-ヒドロキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリド 8.9g を入れアルゴン置換し、無水ベンゼン 27ml および無水ピリジン 6.8ml を加え溶解させた後、メタンスルホンクロリド 5.2ml を加え、1 時間加熱還流した。この反応液を氷水にあけ、エーテル抽出 2 回 (200ml  $\times$  2)、エーテル層を 5% 塩酸および飽和食塩水でそれぞれ 1 回洗浄、乾燥 (硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホンオキシブチル)-4,7-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン 100ml に溶解させ、DBU

7.5mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにかけ、クロロホルム抽出2回(200ml×2)、クロロホルム層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これを半分ずつフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、 $\phi 6.5 \times 30$ 、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力  $0.2 \text{ kg/cm}^2$ 、1フレーション=100ml)で分離精製し、第一溶出分画(1100~2000ml)から白色固体6.46g(収率78%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色鱗片状品を得た。また第二溶出分画(2500~3600ml)から白色固体0.45g(収率5.4%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム品を得た。これら無色鱗片状品および無色プリズム品は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式 I で表される(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリドと決定された。

(E)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリド

融点: 117~119°C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

2956, 2928, 2872, 2844, 1758(C=O), 1658, 1616, 1506, 1440, 1324, 1276, 1232, 1196, 1052, 1000, 946, 814, 710

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

0.97(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
1.52(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),  
2.71(2H, d-t,  $J=8.5, 7.6\text{Hz}$ ),  
3.91(3H, s), 3.95(3H, s),  
5.89(1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ),  
6.92(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
7.11(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

248( $\text{M}^+$ , 26), 219(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
206(8,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
191(15, 219-CO), 176(9), 163(10),  
161(14), 148(5), 135(10), 105(10), 91(5).

(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリド

融点: 164~166°C

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

2956, 2864, 1768(C=O), 1680, 1606, 1516,  
1452, 1360, 1270, 1208, 1070, 1036, 1016, 996,  
942, 812, 788, 700

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

0.98(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
1.54(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),  
2.44(2H, d-t,  $J=8.1, 7.6\text{Hz}$ ),  
3.93(3H, s), 3.95(3H, s),  
5.98(1H, t,  $J=8.06\text{Hz}$ ),  
6.83(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

248( $\text{M}^+$ , 29), 219(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
206(7,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 191(14, 219-CO),  
176(8), 163(9), 161(14), 148(5), 133(10),  
105(10), 91(6), 77(10)

77(10)

実施例5

還流冷却器を付した300mlナス型フラスコに具体例5-②で得た3-(1-ヒドロキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリド5.7gを入れアルゴン置換し、無水ベンゼン20mlおよび無水ピリジン4.3mlを加え溶解させた後、メタンスルホンクロリド3.3mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷水にかけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を5%塩酸および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、3-(1-メタンスルホンオキシブチル)-5,6-ジメトキシフタリドを黄色油状物として得た。次にこの油状物を無水ベンゼン70mlに溶解させ、DBU 4.8mlを加え、1時間加熱還流した。この反応液を氷冷した2%塩酸200mlにかけ、エーテル抽出2回(200ml×2)、エーテル層を水および飽和食塩水でそれぞれ1回洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色油状物を得た。これを半分ずつフ

ラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、 $\phi 6.5 \times 30$ 、約450g; 溶出液、クロロホルム、圧力 $0.2 \text{ kg/cm}^2$ 、1フラクション=200ml)で分離精製し、第一溶出分画(2200~4000ml)から白色固体1.2g(収率23%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶を得た。また、第二溶出分画(4200~6000ml)から白色固体0.8g(収率15%)を得、さらにこれを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色微針状晶を得た。これら無色針状晶および無色微針状晶は、それぞれ下記に示す理化学的性質を有することから、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリドおよび(E)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド

融点: 129~130°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3092, 2956, 2932, 2872, 2836, 1752(C=O),

1668, 1592, 1498, 1480, 1370, 1356, 1294,

1252, 1224, 1112, 1076, 1014, 944,

862, 832, 820, 778, 678, 500

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

1.04(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),

1.64(2H, t-q,  $J=7.3, 7.3\text{Hz}$ ),

2.50(2H, d-t,  $J=8.1, 7.3\text{Hz}$ ), 3.97(3H, s),

4.01(3H, s), 5.76(1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ),

7.18(1H, s), 7.30(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

248( $\text{M}^+$ , 32), 219(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),

206(52,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

191(88, 219-CO), 175(5), 163(34), 148(9),

136(10), 119(8), 93(10), 77(12)

#### 実施例6

100mlナス型フラスコに実施例3で得た(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジメトキシフタリド2.0gを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン40mlを加え溶解さ

持開平4-77480 (16)

1688, 1606, 1504, 1480, 1458, 1318, 1266,

1222, 1118, 1074, 1008, 948, 878, 824,

772, 730, 670, 528

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル(200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

0.99(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),

1.55(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ );

2.44(2H, d-t,  $J=7.8, 7.6\text{Hz}$ ), 3.95(3H, s),

4.00(3H, s), 5.49(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ),

7.00(1H, s), 7.25(1H, s)

マススペクトル EI-M

248( $\text{M}^+$ , 32), 219(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),

206(58,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

191(90, 219-CO), 177(1), 163(32), 148(9),

136(9), 119(8), 105(5), 93(10), 77(12)

(E)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド

融点: 101~103°C

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

2956, 2868, 2832, 1764(C=O),

せた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液40mlを加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあげ、酢酸エチル抽出2回(200ml  $\times$  2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、 $\phi 4.5 \times 15$ 、約120g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3、圧力 $0.2 \text{ kg/cm}^2$ 、1フラクション=50ml)で分離精製し、第一溶出分画(200~450ml)から(Z)-3-ブチリデン-7-ヒドロキシ-5-メトキシフタリドを白色固体(534mg、収率30%)として得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、白色粉状晶を得た。また第2溶出分画(500~1100ml)から(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジヒドロキシフタリドを白色固体455mg(収率26%)として得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、白色粉状晶を得た。また第3溶出分画(1150~2000ml)から(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-7-メトキシフタリドを白色固体431mg(収率

24%)として得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。これらの白色粉状晶および無色プリズム晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式 I で表される (Z)-3-ブチリデン-7-ヒドロキシ-5-メトキシフタリド、(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジヒドロキシフタリド、(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-7-メトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-7-ヒドロキシ-5-メトキシフタリド

融 点: 107~109℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3444(OH), 2960, 2932, 2868, 1740(C=O),  
1678, 1612, 1468, 1384, 1300, 1202, 1164,  
1038, 830, 790, 696, 640,  
582( $\text{CCl}_4$ ):1758(C=O)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

0.99(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),

2.37(2H, d-t,  $J=7.8, 7.6\text{Hz}$ ),

5.61(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.31(1H, s),

6.57(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%): S  $m/z$ (%):

220( $\text{M}^+$ , 29), 191(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
178(77,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
163(77, 191-CO), 135(32), 108(18), 77(11)

(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-7-メトキシフタリド

融 点: 160~162℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3280(OH), 2960, 2872, 1742(C=O), 1686,  
1608, 1494, 1442, 1348, 1316, 1196, 1154,  
1058, 1020, 970, 846, 786, 696, 548  
 $\text{CCl}_4$ :1788(C=O)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

0.99(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),

1.55(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),

1.55(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),

2.38(2H, d-t,  $J=7.8, 7.6\text{Hz}$ ), 3.84(3H, s),

5.72(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.36(1H, s), 6.73(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

234( $\text{M}^+$ , 30), 205(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),

192(96,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

177(77, 205-CO), 149(31), 122(16), 106(8),

91(11), 77(11)

(Z)-3-ブチリデン-5,7-ジヒドロキシフタリド

融 点: 179~180℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3124(OH), 2960, 2932, 2868, 1728(C=O),

1686, 1616, 1482, 1368, 1338, 1218, 1172,

1036, 844, 782, 692, 632, 566

( $\text{CCl}_4$ ):1758(C=O)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

0.99(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),

1.54(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),

2.37(2H, d-t,  $J=7.9, 7.6\text{Hz}$ ),

5.65(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s),

6.46(1H, s), 6.65(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

234( $\text{M}^+$ , 21), 205(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),

192(89,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

177(52, 205-CO), 149(25), 134(11), 121(14),

92(20), 77(10)

#### 実施例7

300ml ナス型フラスコに、実施例4で得た (Z)-3-ブチリデン-4,7-ジメトキシフタリド 2.6g を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン 52ml を加え、溶解させた後、氷冷下、0.8M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 52ml を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあげ、酢酸エチル抽出2回 (200ml  $\times$  2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、 $\phi 4.5 \times 15$ 、約120g; 溶出液、

酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、圧力 $0.2\text{kg/cm}^2$ 、1フラクション=50ml)で分離精製し、第1溶出分画(350~600ml)から白色固体(965mg、収率42%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状品を得た。また第2溶出分画(700~1000ml)から白色固体(381mg、収率17%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状品を得た。これらの無色針状品は、それぞれ下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジヒドロキシフタリド、(Z)-3-ブチリデン-4-ヒドロキシ-7-メトキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-4,7-ジヒドロキシフタリド

融 点: 204~206℃

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3292(OH), 2960, 2932, 2868, 1730, (C=O),  
1680, 1630, 1504, 1376, 1306, 1286, 1198,  
1026, 972, 834, 792, 660, 632, 580, 478  
( $\text{CCl}_4$ ):1760(C=O)

1322, 1302, 1284, 1272, 1238, 1194, 1064,  
1002, 974, 810, 784, 762, 690, 620, 586,  
( $\text{CCl}_4$ ):1784(C=O)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

1.00(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
1.56(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),  
2.41(2H, d-t,  $J=7.9, 7.6\text{Hz}$ ),  
3.89(3H, s),  
5.99(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
6.91(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )  
7.09(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

234( $\text{M}^+$ , 28), 205(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
192(41,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
177(29, 205-CO), 162(16), 149(15), 134(10),  
121(20), 91(12), 77(9)

$^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

1.00(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
1.55(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),  
2.40(2H, d-t,  $J=7.9, 7.6\text{Hz}$ ),  
5.93(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
6.72(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),  
6.98(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

220( $\text{M}^+$ , 33), 191(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
178(29,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
163(45, 191-CO), 135(15), 107(24), 91(7),  
91(7), 77(11)

(Z)-3-ブチリデン-4-ヒドロキシ-7-メトキシフタリド

融 点: 150~152℃

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3380(OH), 2964, 2936, 2872, 2840,  
1746(C=O), 1680, 1618, 1514, 1454, 1436,

#### 実施例8

100ml ナス型フラスコに実施例5で得た(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド620mgを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン12.5mlを加え溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液12.5mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を氷水にかけ、酢酸エチル抽出2回(150ml×2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧下留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、 $\phi 3.5 \times 10$ 、約50g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、圧力 $0.2\text{kg/cm}^2$ 、1フラクション=50ml)で分離精製し、第1溶出分画(350~600ml)から白色固体(470mg、収率86%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。この無色プリズム晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリドであると決定された。

## (Z)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリド

融 点: 177~179℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3260(OH), 2960, 2932, 2872, 1720(C=O),  
1682, 1598, 1486, 1326, 1182, 1156, 1076,  
1016, 972, 870, 780, 658

 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

0.99(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
1.54(2H, t-q,  $J=7.6, 7.3\text{Hz}$ ),  
2.37(2H, d-t,  $J=7.9, 7.6\text{Hz}$ ),  
5.51(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.06(1H, s),  
7.11(1H, s)

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

220( $\text{M}^+$ , 30), 191(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
178(43,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 163(74, 191-CO),  
135(30), 108(19), 89(15), 77(10)

1726(C=O), 1618, 1524, 1460, 1404,

1292, 1204, 1138, 1086, 936, 870, 846, 782, 728,

662, 566, 450

 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)( $\delta$  ppm in  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

0.88(3H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.10~1.40(4H, m),  
1.90~2.40(2H, m), 6.87(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
7.06(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

238( $\text{M}^+$ , 14), 220(32,  $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ),  
191(37,  $220-\text{CH}_3\text{CH}_2$ ),  
181(71,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 178(34),  
163(100, 191-CO), 150(24), 136(19),  
119(13), 108(17), 79(36)

## 実施例10

100ml ナス型フラスコに実施例5で得た(E)-3-ブチリデン-5,6-ジメトキシフタリド 350mg を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン 7ml を加え、溶解させた後、氷冷下、0.8M 三臭化ホウ素の塩化メ

## 実施例9

200ml ナス型フラスコに実施例1で得た(Z)-3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド 2.0g、を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン 40ml を加え溶解させた後、氷冷下、0.8M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 40ml を加え、室温で30分間撹拌した。この反応液を氷水にあげ、10分間撹拌し、析出する不溶物を濾取し、乾燥(50~60℃ / 5mmHg, 4-5時間)して、白色固体(1.20g, 収率68%)を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色微針状晶を得た。この無色微針状晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式IIで表される6,7-ジヒドロキシ-3-バレリルベンゾイック アシッドと決定された。

## 6,7-ジヒドロキシ-3-バレリルベンゾイック アシッド

融 点: 98~100℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3364, 3232(OH), 2956, 2932, 2872,

チレン溶液 7ml (5.64mmol) を加え、室温で1.5時間撹拌した。この反応液を氷水にあげ、酢酸エチル抽出2回(100ml  $\times$  2)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧下留去し、黄色固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230~400メッシュ、 $\phi 3.5 \times 10$ 、約50g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、圧力 0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フラクション=50ml)で分離精製し、第1溶出分画(100~500ml)から白色固体181mg (収率58%)を得た。これをさらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。この無色プリズム晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式Iで表される(E)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリドであると決定された。

## (E)-3-ブチリデン-5,6-ジヒドロキシフタリド

融 点: 182~184℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3260(OH), 2960, 2932, 2872, 1720(C=O),

1682, 1598, 1486, 1326, 1182, 1156, 1076,  
1016, 972, 870, 780, 658

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CD<sub>3</sub>OD)

1.04(3H, t, J=7.3Hz),  
1.61(2H, t-q, J=7.6, 7.3Hz),  
2.47(2H, d-t, J=8.2, 7.6Hz),  
5.66(1H, t, J=8.2Hz), 7.16(1H, s),  
7.26(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

220(M<sup>+</sup>, 33), 191(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
178(31, M-CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>),  
163(45, 191-CO), 135(15), 108(14), 91(9),  
77(14)

#### 実施例11-①

具体例6-②で得た4,6-ジメトキシ-5-メトキシメ  
トキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド2.33gをア  
ルゴン置換した後、無水ベンゼン5mlを加えて溶  
解し、無水ピリジン1.1mlおよびメタンスルホニ

558, 526

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.85, 1.03(3H, t, J=7.3Hz), 0.95~1.80,  
1.90~2.10(4H, m), 2.54, 3.14(3H, s), 3.59,  
3.60(3H, s), 3.92, 3.93, 4.01, 4.07(6H, s),  
5.17, 5.20, 5.21, 5.24(2H, s), 5.25, 5.35  
(1H, ddd, J=1.5, 3.0, 10.0Hz, J=2.2, 3.0,  
10.0Hz), 5.53, 5.89(1H, d, J=1.5Hz,  
J=2.2Hz), 7.16, 7.17(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

404(5, M<sup>+</sup>), 372(2), 309(2), 308(2),  
279(2), 264(33), 253(4), 235(10), 223(4),  
209(6), 45(100)

#### 実施例11-②

次に、実施例11-①で得た4,6-ジメトキシ-5-メ  
トキシメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチ  
ル)フタリド1.66gをアルゴン置換した後、無水ベ  
ンゼン13mlを加えて溶解し、次いでDBU 0.92ml

ルクロリド1.1mlを室温に加えて10分間攪拌し、  
さらに15分間加熱還流した。この反応混合物を室  
温にもどした後、氷水にあけてジエチルエーテル  
で抽出(100ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、  
硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄  
色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマ  
トグラフィー(シリカゲル, 230~400メッシュ, 80g,  
径 4.5cm, 長さ 10cm; 溶出液, 酢酸エチル:m-ヘキ  
サン=2:3, 0.2kg/cm<sup>2</sup>)に付し、50mlずつ分取して  
8~11番目のフラクションを合併し、白色アモルフ  
アスの4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メ  
タンスルホニルオキシブチル)フタリド1.91g(収率  
66%)を得た。

4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メタンス  
ルホニルオキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  cm<sup>-1</sup>:

3024, 2952, 2870, 2840, 1770, 1620, 1480,  
1430, 1354, 1250, 1176, 1162, 1116, 1106,  
1080, 1028, 966, 942, 918, 896, 852, 804, 764,

を加え室温で10分間攪拌し、1時間加熱還流し  
た。この反応混合物を室温にもどし、氷冷した  
2%塩酸水溶液50mlにわけ、ジエチルエーテルで  
抽出(100ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫  
酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色  
油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマト  
グラフィー(シリカゲル, 230~400メッシュ, 200g; 径  
4.5cm, 長さ 25cm; 溶出液, 塩化メチレン:クロロホ  
ルム=1:1, 0.2kg/cm<sup>2</sup>)に付し、30mlずつ分取して  
8~29番目のフラクションを合併し、無色油状物の  
(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリ  
デンフタリド802mgを得た(収率63%)。また、  
31~42番目のフラクションを合併して、無色油状  
物の(E)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブ  
チリデンフタリド182mg(収率14%)を得た。

(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリ  
デンフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  cm<sup>-1</sup>:

2956, 1870, 2840, 1776, 1681, 1609, 1481,



1429, 1398, 1337, 1267, 1207, 1161, 1130,  
1100, 1044, 1022, 991, 960, 936, 766  
<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.99(3H, t, J=7.3Hz),  
1.55(2H, t-q, J=7.3Hz),  
2.44(2H, d-t, J=7.9, 7.3Hz), 3.62(3H, s),  
3.92(3H, s), 3.98(3H, s), 5.22(2H, s),  
5.84(1H, t, J=7.9Hz), 7.15(1H, s)  
マススペクトル EI-MS m/z(%):  
279(5), 265(3), 263(4), 249(3), 246(2),  
235(2), 233(3), 221(1), 217(1), 207(1),  
205(1), 93(1), 45(100)

#### 実施例11-③

さらに、実施例11-②で得た(Z)-4,6-ジメトキシ-  
5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド1.23g  
にジオキサン10mlを加えて溶解させた後、リン酸  
2mlを加え室温で10分間攪拌し、さらに10分間加  
熱還流した。この反応液を室温にもどし、水1lを

264(30, M<sup>+</sup>), 235(100), 222(9), 207(14),  
192(2), 179(3), 164(2), 149(2), 137(3),  
55(4)

#### 実施例11-④

200ml ナス型フラスコに実施例11-③で得た(Z)-  
3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフタリ  
ド1.0gを入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン  
28mlを加え、溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化  
ホウ素の塩化メチレン溶液28ml (22.70mmol)を加  
え、室温で2.5時間攪拌した。この反応液を氷水  
にあげ、酢酸エチル抽出2回(150ml×2)、酢酸エ  
チル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥  
(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧下留去し、黄色  
固体を得た。これをフラッシュカラムクロマトグ  
ラフィー(シリカゲル、230-400メッシュ、  
φ3.5×10、約50g; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサ  
ン=1:1、圧力0.2kg/cm<sup>2</sup>、1フラクション=50ml)  
で分離精製し、第1溶出分画(350-600ml)から白色  
固体240mg(収率27%)を得た。これをさらに酢酸

加えて結晶を析出させ、濾取して白色微針状品の  
(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフ  
タリド873mg(収率83%)を得た。

(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフ  
タリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

3384, 2988, 2948, 2864, 2832, 1744, 1680,  
1614, 1596, 1502, 1480, 1458, 1428, 1372,  
1336, 1280, 1228, 1204, 1180, 1152, 1098,  
1052, 1018, 960, 924, 868, 780, 754, 706, 528

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.98(3H, t, J=7.3Hz),  
1.55(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),  
2.44(2H, dt, J=7.9, 7.3Hz),  
3.98(3H, s), 4.03(3H, s),  
5.85(1H, t, J=7.9Hz),  
6.12(1H, s, D<sub>2</sub>O添加で消失), 7.26(1H, s)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

エチル-n-ヘキサンから再結晶し、無色針状品を  
得た。この無色針状品は、下記に示す理化学的性  
質から、上記式Iで表される(Z)-3-ブチリデン-  
4,5,6-トリヒドロキシフタリドと決定された。

(Z)-3-ブチリデン-4,5,6-トリヒドロキシフタリド

融点: 175~178℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>:

3544, 3412(OH), 2956, 2932, 2868,  
1710(C=O), 1678, 1632, 1530, 1498, 1348,  
1220, 1188, 1158, 1100, 1024, 7886, 774

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CD<sub>3</sub>OD)

0.99(3H, t, J=7.3Hz),  
1.54(2H, tq, J=7.6, 7.3Hz),  
2.38(2H, d-t, J=7.9, 7.6Hz),  
5.78(1H, t, J=7.9Hz), 6.79(1H, s),  
マススペクトル EI-MS m/z(%):  
250(M<sup>+</sup>, 8), 236(30), 221(18, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),  
207(100, M-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 194(28),

179(74, 207-CO), 166(12), 151(17), 133(24),  
124(12), 105(12), 77(10)

## 実施例12

具体例7-④ 4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)フタリド12.42gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン30mlを加えて溶解し、無水ピリジン7.6mlおよびメタンスルホンクロライド7.2mlを室温に加えて10分間攪拌し、さらに1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどした後、氷水にあげジエチルエーテルで抽出(300ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230~400メッシュ, 80g, 径 4.5cm, 長さ 10cm; 溶出液, クロロホルム:塩化メチレン=1:1, 0.2kg/cm<sup>2</sup>)に付し、100mlずつ分取して3~10番目のフラクションを合併し、無色油状物の4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホンオキシブチル)フタリド16.03g(収率99%)を得た。

さらに、この4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホンオキシブチル)フタリド16.03gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン150mlを加えて溶解し、次いでDBU 9.75mlを加え室温で10分間攪拌し、1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどし、氷冷した2%塩酸水溶液100mlにあげ、エーテルで抽出(300ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色固体を得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、白色針状晶(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデンフタリド8.4gを得た。

(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

2948, 2912, 2872, 2832, 1774, 1680, 1614,  
1498, 1458, 1428, 1342, 1278, 1258, 1194,  
1074, 1054, 1020, 992, 934, 888, 816, 786, 732,  
654, 608

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホンオキシブチル)フタリド

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

2960, 2876, 2840, 1770, 1726, 1614, 1500,  
1462, 1352, 1282, 1226, 1176, 1088, 1076,  
1010, 938, 922, 898, 800, 738, 526

<sup>1</sup>H-核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>):

0.84, 1.03(3H, t, J=7.3Hz),  
1.20~2.10(4H, m), 2.55, 3.13(3H, s), 3.97,  
3.98, 3.99, 4.05(6H, s), 5.26,  
5.41[1H, ddd, (J=1.0, 1.5, 8.0Hz),  
(J=2.0, 3.0, 10.0Hz)], 5.55,  
5.92(1H, d, J=1.5Hz, J=2.0Hz), 7.11,  
7.12(1H, d, J=8.3Hz), 7.60,  
7.64(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

344(4, M<sup>+</sup>), 248(7), 219(10), 206(4),  
193(100), 179(3), 163(5), 150(6), 135(4),  
122(9), 79(14), 55(16)

1.00(3H, t, J=7.3Hz),  
1.56(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz),  
2.45(2H, dt, J=7.9, 7.3Hz),  
3.95(3H, s), 3.97(3H, s),  
5.98(1H, t, J=7.9Hz), 7.04(1H, d, J=8.3Hz),  
7.62(1H, d, J=8.3Hz)

マススペクトル EI-MS m/z(%):

248(24, M<sup>+</sup>), 219(100), 206(18), 191(19),  
176(8), 163(8), 148(6), 135(11), 133(6),  
118(6), 105(9), 91(6), 77(11)

100ml 広口ナス型フラスコに(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデンフタリド1.0g(4.03mmol)を入れ、メタノール10mlに溶解させ、5%パラジウム炭素100mgを加えた後、常圧接触還元装置に付し、室温で2時間攪拌した。この反応液をセライト濾過(メタノールで洗う)し、濾液を減圧除去して白色固体1.03gを得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、3-ブチル-4,5-ジメトキシフタリド0.95g(収率94%)を無色針状晶として得た。

## 3-ブチル-4,5-ジメトキシフタリド

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2952, 2868, 1766(C=O), 1614, 1498, 1462,

1440, 1344, 1278, 1236, 1222, 1162, 1092,

1052, 970, 820, 736

 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):0.89(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.15-1.50(4H, m),

1.65-1.85(1H, m), 2.10-2.35(1H, m),

3.92(3H, s), 3.97(3H, s),

5.51(1H, dd,  $J=7.8, 3.2\text{Hz}$ ),7.07(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :250( $\text{M}^+$ , 17), 193(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),

165(8)

Calcd; C:67.18, H:7.25

Found; C:67.24, H:7.43

次に、100ml ナス型フラスコに3-ブチル-4,5-ジメトキシフタリド1.2g(4.79mmol)を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン18mlを加え溶解させた

 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)( $\delta$  ppm in Acetone- $d_6$ ):0.90(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.20-1.50(4H, m),

1.60-1.85(1H, m), 2.10-2.40(1H, m),

5.51(1H, dd,  $J=7.3, 2.9\text{Hz}$ ),7.06(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.21(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),8.25(1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$  exchang.),9.42(1H, s,  $\text{D}_2\text{O}$  exchang.)マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :222( $\text{M}^+$ , 18), 165(100,  $\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

Calcd; C:64.85, H:6.35

Found; C:64.44, H:6.29

## 実施例 13

100ml 広口ナス型フラスコに実施例1で得た(Z)-

## 3-ブチリデン-6,7-ジメトキシフタリド

1.52g(6.12mmol)を入れ、メタノール15mlに溶解させ、5%パラジウム炭素150mgを加えた後、常圧接触還元装置に付し、室温で2時間攪拌した。この反応液をセライト濾過(メタノールで洗浄)し、濾

後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液18ml(14.38mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を氷水にあげ、室温で30分攪拌した後、減圧留去(塩化メチレンおよび臭化メチルを除去)し、析出する白色不溶物を濾取(pH7になるまで水でよく洗う)、乾燥(減圧下、50-60℃で5時間)し、白色固体865mgを得た。これをベンゼンから再結晶し、無色微針状晶(782mg、収率74%)を得た。この無色微針状晶は、下記に示す理化学的性質を有することから、上記式IIIで表される3-ブチル-4,5-ジヒドロキシフタリドであると決定された。

## 3-ブチル-4,5-ジヒドロキシフタリド

融点:138-140℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

3484(OH), 3200(OH), 2952, 2928, 2864,

1716(C=O), 1628, 1532, 1472, 1408, 1300,

1226, 1164, 1122, 1096, 1074, 1052, 948, 936,

892, 830, 764, 732, 634, 530

液を減圧留去して白色固体1.53gを得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、無色針状晶(1.43g、収率93%)を得た。この無色針状晶は、下記に示す理化学的性質から、上記式IIIで表される3-ブチル-6,7-ジメトキシフタリドと決定された。

## 3-ブチル-6,7-ジメトキシフタリド

融点:75-76℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ :

2952, 2928, 2864, 1746(C=O), 1600, 1502,

1466, 1440, 1424, 1352, 1304, 1274, 1224,

1124, 1050, 1012, 974, 964, 916, 876, 826, 796,

760, 732, 694, 638, 604

 $^1\text{H}$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ):0.91(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.20-1.50(4H, m),

1.60-1.80(1H, m), 1.80-2.10(1H, m), 3.91(3H, s),

4.11(3H, s), 5.34(1H, dd,  $J=7.6, 3.9\text{Hz}$ ),7.03(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )マススペクトル EI-MS  $m/z(\%)$ :

250( $M^+$ , 26), 193(100,  $M-CH_3CH_2CH_2CH_2$ ),  
165(37)

Calcd; C:67.18, H:7.25, N:

Found; C:67.24, H:7.43, N:

#### 実施例14

100ml ナス型フラスコに実施例13で得た3-ブチル-6,7-ジメトキシフタリド1.2g(4.79mmol)を入れアルゴン置換し、無水塩化メチレン24mlを加え溶解させた後、氷冷下、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液24ml(19.16mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。この反応液を氷水にあげ、室温で30分撹拌した後、減圧留去(塩化メチレン及び臭化メチルを除去)した。析出する白色不溶物を濾取(pH7になるまで水でよく洗う)し、乾燥(減圧下、50-60℃、5-6時間)し、白色固体914mgを得た。また先の濾液を酢酸エチルで1回抽出(200ml)、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒を減圧留去し、白色固体160mgを得た。先の白色固体を合わせ、ベン

222( $M^+$ , 52), 204(28),  
165(100,  $M-CH_3CH_2CH_2CH_2$ ), 137(41)

Calcd; C:64.85, H:6.35

Found; C:64.82, H:6.48

上記式I~IIIで表される本発明の化合物は、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 阻害作用を有し、医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

#### 実験例

ウィスター系雌性ラットの卵巣を摘出し、その約3週間後に子宮角を摘出した。各子宮角をマグヌス管につるし、気泡を通じ、25℃に保ったロック-リンガー液に浸して、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の添加による収縮をペンレコーダーで記録した。実施例6、実施例7、実施例8および実施例10で得た化合物は、最終濃度が $5 \times 10^{-6} g/ml$ となるようにエタノールに溶解し、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ を添加する5分前に添加した。その収縮の結果よ

ゼンから再結晶し、無色微針状晶(966mg, 収率91%)を得た。この無色微針状晶は、下記に示す理化学的性質を有することから、上記式IIIで表される3-ブチル-6,7-ジヒドロキシフタリドと決定された。

#### 3-ブチル-6,7-ジヒドロキシフタリド

融点: 131~133℃

赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ :

3412(OH), 3172(OH), 2952, 2868,  
1728(C=O), 1614, 1522, 1468, 1400, 1326,  
1260, 1212, 1102, 1006, 968, 938, 894, 832,  
794, 774, 728, 610

$^1H$ -核磁気共鳴スペクトル (200MHz)

( $\delta$  ppm in Acetone- $d_6$ ):

0.90(3H, t,  $J=7.1Hz$ ), 1.20~1.50(4H, m),  
1.60~1.80(1H, m), 1.90~2.10(1H, m),  
5.45(1H, dd,  $J=7.3, 8.9Hz$ ),  
6.90(1H, d, 7.8Hz), 7.20(1H, d,  $J=7.8Hz$ )

マススペクトル EI-MS  $m/z$ (%):

り実施例で得た化合物のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{A-B}{A} \times 100(\%)$$

A: 実施例で得た化合物を含まない場合の収縮度

B: 実施例で得た化合物を添加した場合の収縮度

その結果を第1表に示す。

被験物質	阻害率(%) Mean $\pm$ SD
実施例6で得た化合物	39.1 $\pm$ 7.4
実施例7で得た化合物	42.1 $\pm$ 10.4
実施例8で得た化合物	50.7 $\pm$ 7.3
実施例10で得た化合物	38.6 $\pm$ 2.8

以上の結果より、本発明の化合物に、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 阻害作用があることが確認された。

本発明の化合物は、そのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、常法に従って製造される。錠剤は本発明の化合物をゼラチン、澱粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し、賦形することにより製造され、カプセル剤は、本発明の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル等に充填することにより、製造される。シロップ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をショ糖等の甘味剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレングリコール等を用いる

ことができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を留去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

(以下余白)

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

特許出願人 株式会社 ツムラ  
代表者 津 村 昭



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**